

RÉSULTATS ET IMPORTANCE DU Diagnostic biologique de la Grossesse

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le Mercredi 16 Mai 1934

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

M. ROTHMANN (JACOB)

*Ancien assistant
à la Clinique gynécologique*

Né le 22 Juillet 1905, à Kopyczynce (Pologne)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE	{	MM. LAMBERT, Professeur . . .	Président
		HOCHE, Professeur . . .	Juges
		BINET, Agrégé	
		ABEL, Agrégé	

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront posées sur les diverses parties
de l'enseignement médical

NANCY
IMPRIMERIE LORRAINE, RIGOT & C^{ie}

1934

RÉSULTATS ET IMPORTANCE DU Diagnostic biologique de la Grossesse

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le Mercredi 16 Mai 1934

POUR OBTENIR LE GRADE DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

M. ROTHMANN (JACOB)

*Ancien assistant
à la Clinique gynécologique*

Né le 22 Juillet 1905, à Kopyczynce (Pologne)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE	}	MM. LAMBERT, Professeur . .	Président
		HOCHÉ, Professeur . . .	Juges
		BINET, Agrégé	
		ABEL, Agrégé	

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront posées sur les diverses parties
de l'enseignement médical

NANCY
IMPRIMERIE LORRAINE, RIGOT & C^{ie}

1934

UNIVERSITE DE NANCY — FACULTÉ DE MÉDECINE

Doyen : M. L. SPILLMANN, O *, I O.

Professeurs honoraires : MM. NICOLAS, *, I O ; WEISS, O *, I O ;

BOUIN, O *, I O ; ANCEL, *, I O ;

GARNIER, *, I O ; MACÉ, *, I O ; P. PARISOT, O *, I O.

Professeurs :

Anatomie pathologique.....	M. L. HOCHÉ, O *, I O.
Clinique médicale.....	M. G. ETIENNE, O *, I O.
Physique.....	M. DUFOUR, *, I O.
Clinique des maladies syphilit. et cutanées.	M. L. SPILLMANN, O *, I O.
Cliniq. de chir. infantile et d'orthopéd.	M. R. FROELICH, *, I O.
Physiologie.....	M. M. LAMBERT, *, I O.
Clinique obstétricale et Accouchements.	M. A. FRUINSCHOLZ, O *, I O.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....	M. P. JACQUES, *, I O.
Clinique de chirurgie urinaire.....	M. P. ANDRÉ, O *, I O.
Histologie.....	M. R. COLLIN, *, I O.
Anatomie descriptive.....	M. M. LUCIEN, *, I O.
Clinique chirurgicale.....	M. G. MICHEL, *, I O.
Clinique médicale.....	M. L. RICHON, *, I O.
Chimie médicale.....	M. H. ROBERT, *, I O.
Thérapeutique.....	M. M. PERRIN, *, I O.
Hygiène et médecine préventive.....	M. J. PARISOT, C *, I O.
Clinique chirurgicale.....	M. HAMANT, *, I O.
Clinique ophtalmologique.....	M. P. JEANDELIZE, *, I O.
Hydrologie.....	M. SANTENOISE, *, I O.
Clinique des maladies des enfants.....	M. L. CAUSSADE, *, I O.
Bactériologie.....	M. DE LAVERGNE, *, I O.
Histoire naturelle et parasitologie.....	M. G. THIRY, *, I O.

Chargés de Cours complémentaires :

Pharmacologie.....	M. M. PERRIN, *, I O, professeur.
Clinique des maladies tuberculeuses (1)	M. P. SIMONIN, A O, agrégé.
Pathologie générale.....	M. P. SIMONIN, A O, agrégé.
Clin. gynécolog.....	M. A. BINET, *, I O, agrégé libre.
Pathologie externe.....	M. GUILLEMIN, A O, agrégé.
Clinique des maladies contagieuses...	M. DE LAVERGNE, *, I O, professeur.
Propédeutique dermatologique.....	M. WATRIN, *, I O, agrégé libre.
Médecine opératoire.....	M. M. BARTHÉLEMY, *, I O, agr. libre.
Electrothérapie et radiologie.....	M. G. LAMY, *, I O, agrégé.
Accouchements (cours théorique).....	M. JOB, *, I O, agrégé libre.
Obstétrique.....	M. VERMELIN, *, A O, agrégé.
Clinique propédeutique médicale.....	M. DROUET, A O, agrégé.
Anatomie et Médecine légale.....	M. MUTEL, *, I O, agrégé.
Pathologie interne.....	M. ABEL, *, A O, agrégé.
Clinique des maladies mentales.....	M. HAMEL, *, docteur.
Education physique (1).....	M. L. MERKLEN, A O, agrégé.
Physiologie du travail.....	M. L. MERKLEN, A O, agrégé.
Clinique neurologique (1).....	M. MICHON, docteur.
Propédeutique O. R. L. (1).....	M. AUBRIOT, docteur.

Agrégés en exercice :

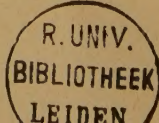
M. LAMY, *, I O.	M. DROUET, A O.	M. BODART, A O.
M. MUTEL, *, I O.	M. P. SIMONIN, I O.	M. CHALNOT, A O.
M. VERMELIN, *, A O.	M. MERKLEN, A O.	M. WOLFF, A O.
M. GUILLEMIN, A O.	M. FLORENTIN, A O.	M. POURCINES, A O.
M. ABEL, *, A O.		M. MELNOTTE, O *, A O.

Agrégés libres

MM. G. GROSS, *, I O ; S. RÉMY, I O ; BUSQUET, I O ; L. JOB, *, I O.
MM. FAIRISSE, I O ; BINET, *, I O ; WATRIN, *, I O ; BARTHÉLEMY, *, I O.
M. E. TRIBOLET, I O, Secrétaire.

(1) Fondation de l'Université.

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ni les approuver ni les imputer.



A MES CHERS PARENTS

Faible témoignage de ma profonde affection et de mon infinie reconnaissance.

A MES SŒURS ET A MES BELLES-SŒURS

A MES FRÈRES ET A MON BEAU-FRÈRE

A MES ONCLES ET TANTES

A MON ONCLE JOE ROTHMANN ET FAMILLE

(Fast Northport L 1, N.-Y.-États-Unis.)

En reconnaissance des sacrifices qu'il s'est imposés, ce bien faible hommage de gratitude sans bornes et de profonde admiration, je l'adresse à celui à qui je dois d'avoir pu faire imprimer ma thèse.

MEIS ET AMICIS

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

A MES JUGES

A TOUS MES MAITRES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DES HOPITAUX

*qui, par leur enseignement ou par leur
exemple, ont contribué à ma formation
médicale.*

AVANT-PROPOS

Sur le point de quitter la Faculté de Médecine de Nancy, nous sommes heureux de pouvoir nous acquitter d'un devoir bien agréable et d'apporter à la France le témoignage de notre reconnaissance profonde pour l'accueil chaleureux qu'elle nous a réservé; aussi nous en garderons toujours le meilleur souvenir.

Nous adressons l'hommage de notre respectueuse reconnaissance à notre Maître, M. le professeur LAMBERT, pour son appui précieux et pour l'intérêt qu'il n'a jamais cessé de nous témoigner. Nous n'oublierons jamais tout ce que nous devons à son remarquable enseignement, et nous le prions de croire à notre attachement tout dévoué et respectueux. C'est grâce à son appui bienveillant, à ses précieuses indications, que nous avons pu mener à bien notre travail.

A M. le professeur HOCHÉ, qui n'a cessé de nous témoigner la plus bienveillante sympathie, nous tenons à exprimer notre gratitude pour la large contribution qu'il a apportée, par ses leçons, à notre formation médicale.

Nous le remercions pour l'honneur qu'il nous fait en jugeant notre thèse; qu'il veuille bien accepter l'hommage de son élève à son esprit hautement scientifique.

Nous remercions tout particulièrement notre Maître, M. le professeur BINET, qui a attiré notre attention sur l'intérêt du sujet de ce modeste travail.

Nous n'oublierons jamais l'accueil bienveillant que nous avons trouvé pendant les deux ans passés comme assistant dans son service.

Nous sommes fier de nous dire son élève et tâcherons, dans l'avenir, d'être digne de ce titre.

Nous tenons également à dire notre gratitude et notre reconnaissance à M. le professeur ABEL. Ses conférences lumineuses, ses leçons et conseils, dont nous avons eu l'heureuse fortune de profiter maintes fois à la Faculté et à l'Hôpital, restent gravés dans notre mémoire.

Nous remercions vivement M^{me} le docteur HENNEQUIN, chef des travaux de physiologie, ex-interne des hôpitaux; M. le docteur Jean HARMAND, préparateur des travaux de physiologie, interne des hôpitaux, et M. le docteur CHEVILLOT, préparateur et externe des hôpitaux, pour l'aide efficace qu'ils nous ont apportée.

Enfin, nous adressons nos meilleurs vœux à nos camarades du Service et de la Faculté,

INTRODUCTION

« Nunquam magis periclitatur fama
medici quam ubi agitur de gravitate
determinanda ».

VAN SWIETEN.

Jamais la réputation du médecin
n'est aussi en péril, que quand il
s'agit d'affirmer l'existence d'une
grossesse.

Personne ne niera l'importance d'un diagnostic précoce et certain de la grossesse.

L'impossibilité fréquente, dans certains cas pathologiques et même dans des cas normaux, d'affirmer par l'examen clinique l'existence d'une grossesse pendant les trois premiers mois de la gestation, et l'importance qu'il peut y avoir à établir un diagnostic précoce de gravidité dans certains états pathologiques (kystes, fibromes, grossesses extra-utérines) avaient depuis longtemps suscité des recherches biologiques.

Rien n'est plus désagréable que de trouver un utérus gravide pendant une laparotomie faite pour une tumeur; ce sont pourtant des faits qui se produisent encore dans les meilleures cliniques et qui ne devraient plus se répéter depuis l'existence de la réaction biologique déterminant l'existence d'une grossesse.

L'intérêt de la réaction est particulièrement manifeste dans les cas où un diagnostic différentiel entre gravidité et aménorrhée ou autres troubles, est impossible.

Les travaux modernes ont montré que des hormones assurent le jeu normal des phénomènes sexuels périodiques.

En dehors de la période de gestation, ces hormones sont pratiquement indécélables par les réactions biologiques.

Pendant la grossesse, les hormones apparaissent en quantités importantes dans le sang et dans les urines, et deviennent très faciles à mettre en évidence par les méthodes biologiques.

Ces constatations expérimentales ont permis d'établir divers procédés de diagnostic biologique de la grossesse.

Nous estimons, avec Gernez, que pour établir un procédé commode du diagnostic biologique de la grossesse par l'une de ces hormones, les quatre conditions suivantes doivent être réalisées :

1° *Précocité*. — Augmentation précoce du taux de l'hormone.

2° *Spécificité*. — Absence, en dehors de l'état de grossesse, de toute cause physiologique ou pathologique qui puisse modifier notablement le taux de cette hormone.

3° *Constance*. — Présence de l'hormone dans les humeurs jusqu'à la date de la parturition et dans tous les cas de grossesse sans exception.

4° *Simplicité*. — Nécessité de posséder un réactif de laboratoire, biologique ou autre, permettant de retrouver l'hormone commodément et sans ambiguïté.

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

Nous avons considéré le diagnostic de la grossesse par l'urine des femmes enceintes comme une chose toute nouvelle, mais « Rien de nouveau sous le soleil ». Les Egyptiens, trois mille à quatre mille ans avant Jésus-Christ, ont déjà pratiqué ce diagnostic.

Dans un vieux papyrus, il est écrit : « Si la femme veut savoir si elle accouchera, qu'elle apporte du blé et qu'elle l'arrose tous les jours avec sa propre urine. Si le blé pousse, elle accouchera, si le blé ne pousse pas, elle n'accouchera pas (1). » Le diagnostic du sexe était même déjà établi par cette méthode.

La croyance à la possibilité du diagnostic de la grossesse par l'urine était autrefois si répandue, que les peintres l'ont traduite à plusieurs reprises dans leurs tableaux. Il faut interpréter ainsi la *Consultation indiscreète*, de Goldfried Schalken, et les tableaux si connus de David Ryckaert. Parmi les médecins, quelques-uns n'ont pas partagé l'opinion populaire, mais beaucoup y ont ajouté foi (Rondelet, *Tractatus de urinis*, cap. XV *de urina prægnantium*; Davach de la Rivière, *Le Miroir des Urines*, etc.).

(1) ASCHHEIM, *Klin. Woch.* 1928, n° 31, p. 1454.

A la fin du xv^e siècle, Savonarda signale l'aspect particulier de l'urine de gestante, laquelle se recouvrait d'une pellicule irisée caractéristique.

Plus tard on a décrit, sous le nom de kystéïne, une substance dont on a fait grand bruit pendant de nombreuses années, la considérant comme spécifique de la grossesse.

En 1626, Guy Patin a soutenu devant la Faculté de Médecine de Paris (cette thèse figure sur le catalogue de Th. Baran, en 1626, d'après la plaquette de N. Legendre : La collection des thèses de l'ancienne Faculté, Champion, Paris 1913), la thèse suivante : « *Daturne certum graviditatis indicium ex-urina* » (Est-il possible de retrouver dans les urines de la femme enceinte des signes certains de grossesse?)

D'après L. Vinlhorgne, la réponse qu'il fit à la question posée était négative.

M. A. Cabanès, à la page 216 de sa quatrième série des *Mœurs intimes du passé* (in-8°, Albin-Michel, Paris), a écrit, tout au contraire, que Guy Patin avait conclu hardiment par l'affirmative. Où est la vérité?

Depuis le début de ce siècle, de nombreux procédés ont été préconisés pour le diagnostic précoce de la grossesse. Nous en passerons rapidement en revue quelques-uns :

Réaction du Venin de Cobra.

En 1902, Calmette, étudiant le pouvoir hémolysant du venin de cobra, suscita la mise en pratique d'une méthode nouvelle, dite épreuve de la *cobralyse*.

Si l'on mélange des globules rouges lavés avec une solution diluée de venin de cobra, et si l'on y ajoute du sérum, il se produit de l'hémolyse.

Le sérum d'une femme enceinte a un pouvoir activant beaucoup plus marqué, dans cette réaction du venin de cobra, que le sérum d'une femme non enceinte.

Bar et Ecalte ont utilisé cette propriété d'augmentation du pouvoir hémolytique du sérum de femme enceinte pour le diagnostic de la grossesse.

Bauer, Lichendorf, Heynemann ont vu également que le sérum de femme enceinte est plus activant que le sérum normal.

Cette réaction est due à l'apparition d'une substance née de l'action du venin sur les lipoides du sérum, comme l'a établi Delezenne, qui, avec Fourneau, en a fait l'étude clinique, est parvenu à l'isoler et lui a donné le nom de lysocithine. Avec M. le professeur Lambert, il a montré que les venins des vipéridés sont par eux-mêmes dépourvus de toute toxicité propre sur le cœur. Leur action nocive est due à la lysocithine et ne peut donc s'exercer qu'en présence de lipoides. Le venin de cobra, qui, à certaines doses, est nocif pour le cœur, l'est bien davantage, mille et dix mille fois plus, en présence de lipoides propres à libérer la lysocithine.

Peut-être le sérum de femme enceinte est-il plus riche en lipoides qu'en dehors de la gravidité. Mais le sérum de femme normale en contient assez pour donner, sous l'influence du venin, la lysocithine hémolytante. La réaction du venin de cobra n'est donc nullement spécifique et ne mérite pas d'être retenue.

Le pouvoir anti-tryptique.

L'action digestive de la trypsine active sur l'albumine est retardée par le sérum d'un sujet bien portant.

Achalme, Dienst, Bar et Ecalte ont constaté que ce pouvoir anti-tryptique est notablement accru dans les sérums des femmes enceintes.

Mais cet accroissement du pouvoir anti-tryptique n'est net et constant que dans les derniers mois de la gestation, c'est-à-dire lorsque la clinique a rendu le diagnostic certain. Il ne décroît ensuite qu'à partir de la deuxième semaine qui suit l'accouchement.

Différentes infections aiguës, néphrites, annexites, kystes ovariens, fibromes, goîtres, cancers s'accompagnent des mêmes modifications.

Cette réaction, ni spécifique, ni précoce, ne peut donc être utilisée pour le diagnostic de la grossesse.

Déviations du complément.

Ayant posé la question de la possibilité de la défense de l'organisme maternel contre les albumines placentaires et fœtales. Beauvy et Chirié entreprirent des recherches en 1908, par la méthode Bordet-Gengou (fixation de complément avec l'antigène placentaire) et n'obtinrent que des résultats négatifs. Aussi conclurent-ils à l'absence d'anticorps placentaires dans le sang maternel.

Reprenant la question, Franke, en 1909, Fieux et Mauriac en 1910, ont eu l'idée d'utiliser comme antigène les villosités d'œuf vivant âgé de un à trois mois.

Dans un certain nombre de cas, ils purent mettre en évidence l'anticorps chorio-villeux dans le sérum de la femme enceinte de un à quatre mois, jamais au delà.

Le placenta de plus de quatre mois ne donnait aucun résultat.

Mais ces réactions, qui sont rares, fugaces, faibles, et qui n'offrent pas les caractères de spécificité et de constance indispensables, sont inutilisables pour le diagnostic de la grossesse.

Les réactions pratiquées avec des antigènes fœtaux donnèrent des résultats analogues.

Plus tard, Murray, Falco aboutirent aux mêmes résultats.

Epreuve de Fahraeus.

Cette épreuve, qui a pour auteurs : Hunter, Davy, Biernacki et surtout Fahraeus, fut reprise en 1922, par Vignes, de Paris.

M. Fahraeus aurait démontré que chez la femme enceinte les globules rouges du sang avaient la propriété de se sédimenter beaucoup plus rapidement dans le sang rendu incoagulable que chez la femme non gravide.

Mais cette réaction n'est ni constante, ni spécifique et se rencontre aussi, en dehors de la grossesse, dans différents cas pathologiques (suppuration, syphilis, tuberculose, cancer, fièvre); elle ne présente aucune précocité, car elle ne s'affirme qu'à partir du quatrième mois.

Les résultats obtenus par les divers expérimentateurs ne permettent pas de tenir compte de cette réaction dans un diagnostic difficile.

Epreuve de Glycosurie phloridzinique.

En 1921, Kammitzer et Joseph, de Berlin, ont proposé une méthode de diagnostic de la grossesse basée sur la sensibilité des femmes enceintes à la phloridzine.

D'après ces auteurs, en injectant aux femmes enceintes une faible dose de phloridzine (1 à 5 milligrammes), la glycosurie apparaît une demi-heure après l'injection, au taux de 1 à 3 grammes de glucose par litre, et se prolonge 3 à 4 heures environ.

Milochevitch, Pouget d'Alger, Zampa ont étudié cette réaction et, le plus souvent, les choses se passent comme l'ont dit Kammitzer et Joseph.

Mais il arrive cependant que les femmes enceintes ne montrent pas de diabète phloridzique après l'injection de la dose indiquée.

Zampa, sur 37 femmes enceintes, a eu 21 réactions positives, 16 négatives; sur 100 femmes non enceintes, 43 positives, 57 négatives.

Haynas, sur 50 cas : 36 positifs, 14 négatifs (avec 13 réactions inexacts).

Le plus souvent, les femmes non enceintes, souffrant d'affections diverses, réagissent positivement à l'épreuve.

Les autres épreuves de la glycosurie alimentaire de Nothmann, Franck et Hofbauer, ne sont nullement spécifiques et n'ont pas de valeur pratique pour le diagnostic de la grossesse.

Réaction d'Abderhalden.

Abderhalden, en étudiant les mécanismes de défense de l'organisme contre les substances étrangères introduites dans le sang, a découvert une réaction d'une très grande valeur théorique qui a eu un retentissement énorme en 1913-1914. Elle consistait à mettre en évidence des ferments capables d'attaquer l'albumine placentaire par deux méthodes.

1° LA MÉTHODE OPTIQUE (modifications du plan de la polarisation sous l'influence des ferments protéolytiques du sérum).

2° MÉTHODE DE DIALYSE.

Technique. — On place, dans un dialyseur, du sérum de femme enceinte et du placenta préalablement débarrassé de sang, puis on recherche les produits dialysés par une réaction colorée. Le sérum de femme enceinte dédouble toujours l'albumine placentaire.

La réaction apparaît au premier ou au deuxième mois de la grossesse et persiste en général trois mois après l'accouchement. Bar, Daunay, Ecalle, à la clinique Tarnier, ont démontré que le sérum de femme non enceinte dédouble également l'albumine placentaire dans un tiers des cas.

Sur 109 femmes enceintes, on trouve, en effet, 109 réactions positives.

Mais sur 63 sérums de femmes non enceintes, la réaction fut positive également dans 20 cas, soit une proportion de près d'un tiers de résultats erronés.

Cette réaction n'est donc nullement spécifique; elle est souvent positive chez la femme non enceinte, et particulièrement intense chez les femmes malades qui résorbent une collection sanguine ou purulente, ou qui sont atteintes de cancer.

Malgré les perfectionnements techniques de Kottmann, Ludge et Metzger, cette réaction ne peut nous servir pour établir avec certitude un diagnostic de grossesse.

La méthode d'interférométrie.

Le professeur Hirsch, d'Oberursel, emploie la méthode optique pour rechercher les ferments de défense tels que les concevait Abderhalden.

Technique. — Le sérum à étudier est mis en présence de l'albumine spécifique (opzyme) dans une microchambre de Leudel. L'attaque fermentative de la molécule albuminoïde produit un changement de concentration du milieu qui modifie la longueur d'onde du spectre interférentiel. Cette méthode est d'une application très délicate.

En France, la méthode est connue par les travaux de Durupt et Lagarde; elle est utilisée pour divers diagnostics biologiques.

Cette méthode n'est pas encore suffisamment entrée dans la pratique pour qu'on puisse juger dès à présent sa valeur au point de vue qui nous occupe.

Epreuve de l'hypercholestérolémie.

Barsony a repris la question étudiée déjà avant par Hermann et Neumann, Grigaut, Ecalle et Benda, qui

ont montré que le taux de cholestérine du sang était de 1 gr. 30 à 1 gr. 50 dans les trois premiers mois, de 1 gr. 40 à 1 gr. 80 dans les mois suivants; de 1 gr. 50 à 2 gr. 30 entre le sixième et le neuvième mois.

Mais cette réaction, de même que l'hyperlécithinémie, n'est pas spécifique et n'a aucune valeur de diagnostic.

Epreuves pupillaires.

1° TEST DE BERKOWITZ.

Berkowitz, I. Gordon et S. Wolf Emmer ont étudié ce test et ont conclu qu'à cause de sa simplicité, rapidité et facilité de réalisation, il a une valeur appréciable et peut aider au diagnostic de la grossesse dans les cas douteux.

Technique. — On mélange une goutte d'une solution de citrate de soude à 10 % avec une goutte du sang de la femme, et on instille le mélange dans l'œil droit, l'œil gauche servant de contrôle.

On doit observer soit une dilatation, soit une contraction de la pupille de 2 à 5 minutes après l'instillation.

L'auteur a examiné 90 femmes.

Chez les femmes non enceintes, aucune réaction.

Chez les femmes enceintes : réaction positive, 64 % ; douteuse, 14 % ; négative, 21 %.

D'après Milo, R. Write et Alvin, le test de Berkowitz a donné un résultat erroné dans 57 %.

2° EPREUVE A L'ADRENALINE DE MENECHINI ET DUC.

Technique. — On introduit dans le cul-de-sac conjonctival, soit du propre sérum de femme supposée enceinte, soit, ce qui est plus aisé et donne des résultats semblables, une solution d'adrénaline au millième.

Dans les cas positifs, on observe parfois du myosis ou de la mydriase, mais le plus souvent une activité pupillaire consistant en mouvements lents et amples de celle-ci.

RÉSULTATS.

1° *Femmes non enceintes et hommes* : 58 cas, 54 positifs et 4 douteux.

2° *Femmes enceintes certaines* : sur 64 cas, 56 positifs, 5 réponses douteuses et 3 négatives.

3° *Femmes gravides au début de leur gestation* : 19 cas, 16 positifs, 2 douteux et 1 négatif.

4° *Femmes au cours du puerperium* : 16 cas, 12 négatifs, 2 douteux et 2 positifs.

La réaction pupillaire au cours de la gestation traduirait une sensibilité particulière vis-à-vis de l'adrénaline : sensibilité en rapport avec des modifications endocrines et avec des variations dans l'équilibre sympathique et parasympathique.

Mais cette hypersensibilité n'est sans doute nullement spécifique.

Réaction fermentative de la grossesse.

E. Hehefritz et Gierhake considèrent, avec Lichtwits, que l'arginine est un témoin de la division nucléaire et de la vitesse de la croissance. La destruction de l'arginine se fait par oxydation, qui donne lieu à la formation de créatine, sous l'action de l'arginase (ferment qui a une grande importance dans le métabolisme des animaux et des plantes, et surtout dans les processus de croissance et de néoformations). L'arginase se retrouve chez l'adulte uniquement dans les testicules, mais pas dans les ovaires. Par contre, le sang des femmes gravides contient de l'arginase déjà au début de la gestation, de sorte que le pouvoir de désintégrer l'arginine constatée dans le sang d'une femme constituerait une épreuve susceptible de mettre la grossesse en évidence.

Nous n'avons trouvé dans la littérature aucun document nous permettant d'apprécier la valeur de cette réaction.

CHAPITRE II

CONSIDÉRATIONS SUR LES HORMONES GÉNITALES

L'OVAIRE

A l'état normal, chez l'adulte bien portant, la fonction essentielle de l'ovaire consiste en la maturation successive des follicules et dans les phénomènes périodiques de ponte ovulaire.

Le cycle sexuel, étudié par Heape en 1900, et par Holler, se divise en pro-œstrus et post-œstrus.

Ces phénomènes se traduisent extérieurement par les phénomènes du rut, aisément perceptibles chez les animaux : écoulement, congestion des organes génitaux, recherche du mâle.

Il est certain que ces phénomènes se produisent sous l'influence de l'incrétion ovarienne.

La maturation du follicule de de Graff commence dans les jours qui suivent la fin des règles.

En augmentant progressivement de volume, le follicule de de Graff vient faire saillie à la surface de l'ovaire, vers le douzième ou le quatorzième jour ; alors il éclate et libère l'ovule.

Dans le follicule éclaté, il se forme un corps jaune qui arrive à maturation 5 à 6 jours avant le début des règles.

Si l'ovule est fécondé, le corps jaune se développe et persiste pendant plusieurs mois; il constitue alors le « corps jaune de grossesse ».

Si l'ovule n'est pas fécondé, le corps jaune disparaît et un autre follicule se développe.

L'UTÉRUS

Cinq à six jours avant le début des règles, en coïncidence avec la maturité du corps jaune, l'endomètre s'hypertrophie et les glandes se développent, constituant le stade prémenstruel.

Si l'ovule est fécondé, l'endomètre prolifère et donne naissance à la caduque et au placenta maternel. Si non, la muqueuse se détache, et il en résulte une hémorragie qui donne le flux menstruel.

LES HORMONES GÉNITALES

Les hormones sexuelles agissent sur le développement et le fonctionnement de l'appareil génital; elles assurent la régularité des manifestations cycliques, c'est-à-dire la succession des périodes d'activité et de repos.

L'étude des hormones est très complexe, et on se heurte à de grandes difficultés d'expérimentation; à l'heure actuelle, on peut diviser les hormones génitales en :

- a) Hormones ovariennes;
- b) Hormones hypophysaires.

HORMONES OVARIENNES

1° LA FOLLICULINE.

Propriétés chimiques. — On n'est pas encore fixé de façon complète sur la composition exacte de la folliculine. C'est une substance ternaire soluble dans l'eau, peu soluble dans les lipoïdes, résistant à la chaleur jusqu'à 200°, n'étant détruite ni par les acides ni par les alcalis.

Effets physiologiques. — Si les caractères chimiques de la folliculine sont encore imprécis, ses propriétés physiologiques sont actuellement bien connues.

La folliculine, issue des follicules de de Graff, provoque au niveau des organes génitaux internes et externes la série de phénomènes qui caractérisent la période du rut (œstrus).

Injectée à des femelles d'animaux impubères, la folliculine fait apparaître de façon précoce le phénomène de puberté. Le vagin, jusque-là fermé, s'ouvre, et il s'en écoule une sécrétion abondante chargée de cel-

lules kératinisées. L'utérus augmente de volume, l'état des ovaires, par contre, n'est pas modifié.

Chez l'animal castré, la folliculine fait réapparaître l'œstrus et on observe la même réaction d'hypertrophie, ce qui prouve que l'action de la folliculine est indépendante du relais « glande génitale ».

Elle a une action abortive. L'injection de la folliculine aux mâles est sans action sur leurs organes génitaux.

2° L'HORMONE LUTÉENNE.

L'hormone du corps jaune a un rôle dans les phénomènes préparatoires de la nidation de l'œuf.

Ancel et Bouin ont fourni la preuve de cette action en castrant, immédiatement après le coït, une lapine; la muqueuse utérine ne se modifie pas et ne prend pas les caractères du stade prégravidique. Mais si on administre à cet animal de l'extrait de corps jaune, on voit celui-ci déterminer immédiatement la prolifération de l'endomètre.

L'hormone du corps jaune n'a pas pu être isolée de l'urine, en dehors de la grossesse; elle apparaît à ce moment, mais elle est difficile à mettre en évidence. Une propriété très spécifique de la lutéine est de provoquer, chez le cobaye en fin de rut, un relâchement très marqué de la symphyse pubienne, facilement décelable par la palpation de cette région.

3° L'HYPOPHYSE.

Nous allons simplement grouper ici les faits expérimentaux et anatomo-cliniques. Nous laisserons de

côté la neurohypophyse pour retenir exclusivement le rôle des hormones du lobe antérieur et nous écartons tout ce qui touche à leur action sur le métabolisme. Seule nous intéresse l'action génitale qui a donné la solution du problème du diagnostic de la grossesse.

Les hormones anté-hypophysaires déterminent expérimentalement *chez les sujets impubères des deux sexes*, une croissance somatique accélérée avec maturité génitale précoce.

Cette maturité génitale précoce est relativement facile à obtenir, aussi bien avec l'hypophyse qu'avec l'urine gravidique ou les extraits placentaires. L'ablation totale du lobe antérieur de l'hypophyse chez les impubères provoque un arrêt du développement des organes génitaux.

1° Chez l'adulte, l'ablation totale du lobe antérieur provoque la castration fonctionnelle malgré la présence des glandes sexuelles.

2° L'implantation du lobe antérieur corrige les troubles de l'anté-hypophysectomie.

3° L'implantation n'agit que si le récepteur, mâle ou femelle, possède des glandes sexuelles. L'implantation du lobe antérieur agit par voie humorale pour stimuler l'ensemble des processus sexuels, c'est « le moteur sexuel supérieur » d'Asheim Zondek.

A l'action stimulante ovulogène si nette chez les animaux impubères, vient s'ajouter une action inhibitrice de l'œstrus liée à la fois à la multiplicité des corps jaunes normaux et faux corps jaunes ou atrésies

folliculaires massives (résultant d'une transformation lutéinique directe et variable de follicules sans ovulation).

Ces constatations suggérèrent à Zondek l'idée qu'il n'y a pas, dans le lobe antérieur de l'hypophyse, une seule hormone excito-ovarienne, mais deux hormones; l'une, le prolan A, produisant la maturation folliculaire et la sécrétion de folliculine; l'autre, le prolon B, déterminant la production de corps jaunes et la sécrétion de lutéine.

Prolan A

Selon Zondek, le prolan A est excrété d'une façon continue pendant la vie génitale, contrairement à l'hormone lutéinisante, qui n'est élaborée qu'après la rupture d'un follicule.

Zondek a montré qu'on trouve le prolan A, sans prolan B dans les urines de femmes ovariectomisées ou atteintes de cancer génital.

Après injection d'une telle urine, contenant seulement du prolau A, à une lapine impubère, on constate que les ovaires deviennent gros, turgescents et que leur surface est parsemée de follicules mûrs. Jamais on ne trouve de traces de corps jaunes.

Prolan B

On trouve le prolan B mélangé au prolan A, dans les urines de femmes enceintes. Il y existe seul, sans prolan A, à la fin de la grossesse. On ne le trouve jamais dans les urines de femmes castrées, ni en cas de cancer génital.

Injecté à la souris, le prolan B ne détermine pas l'œstrus, mais si on tue l'animal au bout de cent heures, on constate que l'ovaire est parsemé de nombreux grains jaunâtres, qui sont des follicules atrétiques.

CHAPITRE III

LES TESTS ENDOCRINIENS

Nous étudierons successivement, dans ce chapitre, les différentes méthodes qui ont été proposées en vue du diagnostic hormonal.

- 1° La réaction d'Ascheim Zondek,
et ses dérivés :
 - 2° Réaction de Brouha-Hinglais-Simonet;
 - 3° Réaction de Probstner-Bourg;
 - 4° Réaction de Friedmann-A. Brouha.
-

RÉACTION D'ASCHEIM ZONDEK

La réaction repose sur la présence en quantité considérable, dans l'urine de femme gravide, d'hormones provenant, d'après Zondek, du lobe antérieur de l'hypophyse.

L'urine de femme enceinte possède la propriété de déterminer, chez la souris femelle impubère, l'apparition de la puberté.

TECHNIQUE

Prélèvement de l'urine.

L'urine de la femme supposée enceinte est recueillie le matin avant le déjeuner et sans que la malade ait bu, pour avoir une concentration maxima. Il est préconisé qu'elle soit recueillie aseptiquement, après une toilette préalable, sinon on filtre sur bougie après légère acidification à l'acide acétique, ou encore on ajoute une goutte de tricrésol pour 50 cc d'urines.

Injection à la souris femelle impubère. Choix de l'animal. — Il faut expérimenter sur des souriceaux femelles impubères, réunissant les conditions suivantes :

Age. — Trois à quatre semaines: chez la souris, la puberté apparaît du 30^e au 35^e jour.

En France, la puberté chez ces rongeurs est sensiblement plus précoce que sous le climat de l'Europe Centrale, Varsovie, Berlin.

Poids. — Sept à huit grammes. Plus jeunes, les souris ne supportent pas les injections: plus âgées, elles peuvent exceptionnellement présenter une maturité précoce.

Suivant la technique d'Ascheim Zondek, on pratique 6 à 10 injections sous-cutanées d'urine, à 5 souris impubères de même poids.

1 ^{er} animal.		6 × 0,2	= 1,2 cc
2 ^e	—	6 × 0,25	= 1,5 cc
3 ^e	—	6 × 0,3	= 1,8 cc
4 ^e	—	6 × 0,3	= 1,8 cc
5 ^e	—	6 × 0,4	= 2,4 cc

Les deux premières injections ont lieu le premier jour (midi et soir).

Résultats. — Le point capital de la réaction réside dans les modifications des ovaires.

Si la réaction est positive, les cornes utérines sont très hypertrophiées, gorgées d'une abondante sécrétion claire et filante.

Les ovaires sont légèrement augmentés de volume. On note souvent, à l'œil nu, l'apparition de petits follicules hémorragiques se présentant sous la forme de petits grains de coloration rouge foncé et bleuté, atteignant parfois le volume d'une petite tête d'épingle et que Ascheim et Zondek ont décrit sous le nom de « Blutpunkte ». Mais ces modifications au niveau de l'ovaire ne sont pas toujours assez caractéristiques pour permettre de répondre après un simple examen macroscopique et l'emploi du microscope devient alors nécessaire.

Si la réaction est négative, l'appareil génital offre l'aspect des organes impubères.

Il existe schématiquement trois degrés dans la réaction positive.

Réaction I. — Phénomènes de superovulation et phénomène de rut : grands follicules avec cumulus proliger. La réaction I n'est pas caractéristique de la grossesse. Elle n'est qu'un signe de probabilité et il est nécessaire de recommencer la réaction.

Réaction II. — Phénomène de congestion et d'hémorragie (follicules hémorragiques). La réaction II est caractérisée par les follicules hémorragiques, qui font hernie à la surface de l'ovaire, de coloration rouge foncé ou bleu rougeâtre, parfaitement visibles à l'œil nu.

La réaction II est d'une lecture très facile. Quand les follicules hémorragiques sont unilatéraux, ils se trouvent presque toujours du côté droit.

Réaction III. — Phénomène de lutéinisation (Corps jaunes atrétiques renfermant encore l'ovule).

La réaction III est caractérisée par les phénomènes de lutéinisation et la formation de corps jaunes vrais ou faux. Si l'ovule a été expulsé, un corps jaune vrai se développe. Mais souvent la lutéinisation est si rapide et si massive qu'elle renferme l'ovule à l'intérieur du follicule lutéinisé, constituant ainsi le pseudo-corps jaune ou *follicule atrétique*. La réaction III est un peu plus délicate à apprécier à l'œil nu. Si l'ovaire est notablement augmenté de volume, les corps jaunes sont souvent blanchâtres et il est parfois difficile d'affirmer leur présence avec certitude.

On peut s'aider d'une loupe binoculaire grossissant de six à dix fois. Les ovaires sont légèrement comprimés entre deux porte-objets placés dans la glycérine et soumis à un éclairage intense.

Dans les cas de doute sur l'état de l'ovaire, pour avoir confirmation, on peut être amené à faire une inclusion, puis des coupes à la paraffine. La présence de corps jaunes est alors de vérification aisée.

Généralement, les différents animaux injectés donnent des résultats identiques; en cas de discordance il suffit d'un animal réagissant nettement pour donner une réponse positive.

Seules les deux dernières réactions sont caractéristiques de l'existence d'une grossesse et permettent de l'affirmer.

Enquête sur les résultats obtenus
avec la réaction de Ascheim-Zondek.

Les auteurs ayant vérifié la valeur de la réaction dans la grossesse sont aujourd'hui très nombreux. Voici quelques données statistiques.

Ascheim et Zondek ont expérimenté dans environ 500 cas les plus divers.

Les urines provenaient de femmes enceintes à toutes les périodes, de femmes accouchées à terme ou avant terme, de cas d'avortements, rétention ovulaire, ménopause, métrorragies, troubles endocriniens, de femmes atteintes d'affections gynécologiques (fibromes, annexites, kystes ovariens, cancers génitaux, grossesses ectopiques, aménorrhées).

Presque tous les résultats furent conformes cliniquement.

Pourcentage des diagnostics vérifiés (emprunté de la thèse de M^{lle} Gerber). — Ascheim, 98 p. 100; Brouha-Simonnet, 100 p. 100; Johnes et Murgrave, 99 p. 100; Finkel, 96 p. 100; Dodds, 97 p. 100; Mack, 98 p. 100; White et Severans, 99 p. 100; Louri et Rosenveig, 96 p. 100 de un à trois mois, 100 p. 100 après trois mois; Robertson, 98 p. 100; Hugo-Selheim, 98 p. 100 de réponses exactes; Hornig, 98 p. 100. Pankow réponses toutes exactes dans la seconde moitié de la grossesse, sauf chez une femme irradiée pour fibrome et qui devint enceinte, malgré l'aménorrhée provoquée. Martins, sur 74 cas, 73 positives; Furth, sur 83, 81 positives; Karl, 49 cas, aucune erreur.

Wagner a trouvé, dans 459 cas de grossesse normale, 451 fois une réponse positive, soit 98,6 p. 100 de résultats exacts. Un des cas négatifs concernait une grossesse au début.

Dans 458 cas où il n'y avait pas de grossesse, la réaction ne s'est montrée que quatre fois positive : une fois chez l'homme et deux fois en cas de cancers avancés; la quatrième réponse n'est pas précisée.

Les diverses réactions qui suivent ne sont, en somme, que des variantes de la réaction que nous venons de décrire. Le fait capital est la découverte faite par Zondek du passage dans l'urine de substances caractéristiques.

Réaction de Brouha, Hinglais et Simonnet.

(Basée sur l'injection d'urine de femme enceinte
au souriceau impubère.)

En 1927, Fels obtenait, avec l'extrait hypophysaire, l'hypertrophie de l'interstitielle du testicule et des annexes du tractus génital (vésicules séminales et prostate).

Le même résultat a été obtenu avec l'urine de femme gravide, par Steinach et Kun.

En 1930, Brouha, Hinglais et Simonnet ont tiré de ces faits une méthode de diagnostic de la grossesse basée sur l'hypertrophie vésiculaire du souriceau impubère après injection d'urine.

Technique. — Les souris mâles utilisables doivent peser 7 à 10 grammes au début de l'expérience.

On leur injecte quotidiennement, par voie sous-cutanée, 0,10 à 0,30 cc d'urine pendant 6 à 10 jours.

Il n'est pas nécessaire d'employer beaucoup d'animaux. A la rigueur, on peut se contenter d'un seul.

Résultats. — Les animaux sont sacrifiés vingt-quatre heures après la dernière injection, pour se rendre compte exactement des modifications apportées par le traitement. Dans le cas de réaction positive, les testicules ont légèrement augmenté de volume, les vésicules séminales sont hypertrophiées. Les vésicules séminales sont réduites à quelques millimètres chez le mâle impubère; en cas de réaction positive, leur longueur atteint près de 2 centimètres; en même temps, elles sont gonflées par un liquide blanchâtre.

Sur 40 expériences, les auteurs ont obtenu 99,7 pour 100 de résultats exacts.

Les urines provenaient de femmes enceintes bien portantes, normales, et de femmes non enceintes malades (tumeurs hypophysaires, cancers et chorio-épithélioma).

La réaction est très précoce; elle s'est montrée positive cinq jours après la première menstruation manquante. La réaction devient négative entre le quatrième et le huitième jour qui suit l'accouchement.

Un reproche que l'on peut faire à cette réaction, c'est sa lenteur relative; elle demande huit à dix jours; c'est souvent trop quand se pose l'éventualité d'une intervention opératoire.

Réaction de Probstner et de Bourg.

(Injection au rat impubère.)

Bourg a proposé d'utiliser les rats impubères au lieu de la souris.

Chez le rat, la puberté est beaucoup plus tardive (vers 2 mois et demi) que chez la souris, et ces animaux étant plus résistants aux injections, la mortalité est exceptionnelle.

Technique. — La réaction se fait de préférence sur deux animaux de sexe différent. L'âge de ces animaux sera de 30 à 40 jours, leur poids de 20 à 40 grammes.

Nombre des injections : une injection quotidienne de 1.3 cc de l'urine à examiner, pendant cinq jours, pour le mâle comme pour la femelle.

Les rats sont tués à la fin du cinquième jour.

Lecture de la réaction. — Lorsque l'urine injectée provient d'une femme enceinte on observe :

a) Chez la femelle :

1° Une hypertrophie du tractus génital femelle qui a subi les modifications de l'œstrus. Le vagin est ouvert et sa sécrétion est formée de cellules kératinisées.

2° Une augmentation de volume des ovaires qui présentent des corps jaunes, habituellement bien visibles à l'œil nu.

b) Chez le mâle on note :

1° Une légère hypertrophie testiculaire.

2° Une hypertrophie des vésicules séminales qui contiennent une sécrétion abondante.

3° Accessoirement on note l'accroissement de la glande de Cowper et du pénis, la descente des testicules dans les bourses.

Résultats. — La réaction s'est toujours montrée positive en cas de grossesse; elle le reste encore pendant les dix jours qui suivent un avortement.

D'après Bourg, on ne doit considérer comme positives que les réactions concordantes se manifestant chez la femelle comme chez le mâle. Si les réactions ne sont pas concordantes, il conclut à l'absence de grossesse.

L'auteur a obtenu 50 résultats exacts sur 50 essais confirmés.

Réaction de Friedmann-A. Brouha.

(Basée sur l'injection d'urine de femme enceinte à la lapine.)

Heape, Ancel et Bouin ont observé qu'il n'existe pas d'ovulation spontanée chez la lapine; celle-ci ne se produit que par le coït, même non fécondant. Parkes, en 1926, a constaté que l'injection d'extrait de lobe antérieur d'hypophyse détermine chez la lapine vierge l'apparition de follicules hémorragiques au bout de vingt-quatre à quarante-huit heures.

Friedmann, en 1929, et, à sa suite, Martins et Fabiao, ont démontré qu'on peut déterminer le même phénomène par l'injection d'urine de femme enceinte dans la veine marginale de l'oreille.

Soares, en 1931, avait pratiqué plus de 100 réactions suivant cette méthode, dont tous les résultats se montrèrent exacts.

Adèle Brouha a repris, en janvier 1931, au Congrès de Gynécologie de Bordeaux, ces expériences et a montré tout l'intérêt pratique de cette réaction.

Technique. — Elle utilise alors des lapines vierges d'un kilogramme. Quelques mois plus tard, elle publie les premiers résultats et précise sa technique. Elle choisit des lapines de trois mois qui n'ont pas été en contact avec le mâle; à défaut, n'importe quelle lapine, à condition de voir les ovaires au préalable, de façon à éliminer :

1° Toute malformation ou même l'absence congénitale des ovaires;

2° La présence de follicules hémorragiques;

3° L'existence de corps jaunes récents qui entraveraient la réaction.

Elle injecte 2 cc d'urine dans la veine marginale de l'oreille et, 24 à 48 heures après, une nouvelle laparotomie donne le résultat.

Résultat. — A. Brouha, sur 180 cas, n'a eu qu'un seul résultat discordant, dû à ce que la lapine employée était malade et n'a pas réagi à l'injection d'urine.

Le pourcentage de réponses exactes est donc de 99,5 p. 100.

Brindeau, H. Hinglais et M. Hinglais ont rapporté, au Congrès de Bordeaux, les conclusions de 140 cas cliniques contrôlés et menés à la fois sur la lapine, sur la souris femelle et sur la souris mâle.

Dans 63 cas où il n'y avait pas de grossesse, les résultats furent 63 fois négatifs chez la lapine, Dans 77 cas de grossesse, les résultats, chez cet animal, furent positifs 70 fois avant 48 heures.

Parmi les 7 cas restant :

Une fois le résultat fut négatif (lapine de 500 gr.) ;

Trois fois l'animal est mort avant 24 heures.

Dans un cas, où il s'agissait d'un œuf mort depuis 15 jours, la réaction, négative à la 48^e heure, devint positive à la 96^e heure.

Dans un cas de grossesse au début, la réaction s'est montrée négative à la 48^e heure, à la suite de deux injections d'urine.

Enfin, dans le dernier cas, après deux injections de 7 cc d'urine, la réponse n'était pas nette à la 48^e heure.

Dans ces 7 cas particuliers, les réactions de contrôle effectuées chez une autre lapine donnèrent chaque fois une réponse exacte.

Thabes, Martin, Soares, Servantie, qui ont utilisé cette réaction dans les cas pathologiques les plus variés, ont montré qu'elle donne des réponses exactes.

La réaction de Friedmann est positive dans tous les cas (et seulement dans les cas) où il existe dans l'organisme des villosités choriales vivantes en contact avec la circulation.

CHAPITRE IV

RECHERCHES PERSONNELLES

Tous nos tests ont été effectués au laboratoire de physiologie, sous la direction de M^{lle} Hennequin.

Nous avons commencé nos travaux sur le diagnostic précoce de la grossesse, en utilisant la réaction d'Ascheim-Zondek, mais nous avons bientôt reconnu que la réaction de Friedmann est d'une réalisation plus pratique et donne des résultats plus faciles à interpréter.

Il suffit d'injecter 10 cc d'urine à une jeune lapine impubère et 48 heures après les constatations sont macroscopiquement très nettes et indiscutables.

Par cette méthode, nous avons eu l'occasion de pratiquer ces recherches dans un certain nombre de cas où les réponses ont toujours été concluantes et contrôlées cliniquement.

TECHNIQUE DE LA RÉACTION

Choix de l'animal.

Les lapines doivent remplir les conditions suivantes :

- 1° Avoir les ovaires suffisamment développés ;
- 2° Avoir des ovaires ne contenant pas de follicules hémorragiques.

1° Pour que les lapines aient les ovaires suffisamment développés, on n'utilisera que des animaux adultes, c'est-à-dire âgés de plus de trois mois et pesant au moins 1 kilogr. 200, car les lapines trop jeunes ne réagissent pas facilement.

Avant toute injection, nous pratiquons une laparotomie médiane pour nous assurer de l'état des ovaires. Cette précaution est indispensable quand il s'agit d'animaux dont on ne connaît pas les antécédents, et pour éliminer de vieilles lapines aux ovaires scléro-kystiques, qui risquent de donner une réaction mal définie.

2° Pour que les ovaires ne contiennent pas de follicules hémorragiques, certaines précautions sont nécessaires. En effet, on sait que la lapine n'a pas d'ovulation spontanée. Seul le coït peut faire apparaître sur les ovaires les follicules hémorragiques. Cette particularité permet d'utiliser des lapines pubères, mais à une condition, c'est de tenir ces lapines isolées des mâles pendant les quatre semaines qui précèdent leur utilisation ; de cette façon, leurs ovaires ne présente-

ront pas de follicules hémorragiques. Friedmann conseille d'isoler chaque lapine dans une cage distincte, puisqu'une simple excitation vaginale risque de produire des follicules hémorragiques en dehors du coït, comme l'ont signalé Hammond et Marshall.

L'URINE

L'urine est prélevée soit le matin, à la clinique, chez la femme restée à jeun depuis la veille, soit après que les malades ont déjà pris leur petit déjeuner.

Après désinfection de la région vulvaire, nous prélevons les urines par cathétérisme et nous les recueillons dans un tube stérile. Si les urines sont troubles, nous les filtrons.

PRATIQUE DE LA RÉACTION

Quand il s'agit d'une lapine adulte dont nous ne connaissons pas l'origine, nous pratiquons une laparotomie exploratrice, pour nous assurer que l'animal ne présente pas de follicules hémorragiques.

Après anesthésie générale à l'éther, qui ne nous a jamais donné d'accidents, et désinfection soigneuse du champ opératoire, nous incisons la paroi abdominale sur la ligne médiane (incision de 6 à 8 centimètres).

La masse intestinale est refoulée alternativement à gauche et à droite; on explore et on note l'état des cornes utérines et des ovaires appliqués contre la psoas.

Dans cet examen, il importe de ne pas traumatiser par pincement les ovaires, ce qui déterminerait des hémorragies superficielles, que l'on pourrait confondre avec les follicules d'une réaction positive.

On referme la paroi abdominale en deux plans de sutures au catgut, et on fait un pansement au collodion.

On procède ensuite très lentement à l'injection de 10 cc d'urine dans la veine marginale de l'oreille, veine que l'on peut rendre plus saillante, s'il le faut, par une friction de la région, au xylol.

Au bout de 48 heures, on procède à une deuxième laparotomie et on examine les ovaires que l'on peut prélever si on ne se contente pas de l'examiner *in situ*.

Lecture du résultat. — En cas de réaction positive, l'ovaire a notablement augmenté de volume (son volume est quelquefois quadruple); il atteint 2 cm., parfois 3 cm. de longueur, et 6 à 7 mm. d'épaisseur; son poids est de 50 à 60 centigrammes. Il est congestionné, de couleur rosée et contient les follicules hémorragiques caractéristiques de la réaction positive.

Nous rappelons ici que les follicules hémorragiques sont de petits kystes rouge foncé, presque noir brillant, sphériques, qui tranchent sur la couleur claire de l'ovaire.

Ils sont de grosseur variable, suivant leur degré de développement, les plus petits du volume d'une tête d'épingle.

Le nombre des follicules hémorragiques est variable, tantôt ils sont très nombreux (dans un cas nous en avons compté une quinzaine), tantôt peu nombreux, quatre à huit.

Ils font saillie à la surface de l'ovaire, de sorte que l'organe, bosselé par ces follicules, prend parfois un aspect muriforme.

Tout à fait différent est l'aspect de l'ovaire en cas de réaction négative; les ovaires ont leur aspect normal : petites masses allongées, jaunâtres, opaques, surface lisse, longues de 1 cm., épaisses de 3 à 4 millimètres, de 15 à 20 centigrammes.

Observations de la Clinique Gynécologique

OBSERVATION I

Service de M. le Professeur BINET.

Mme L..., 45 ans, consulte à la clinique gynécologique, le 13 mars 1933, pour une aménorrhée datant de deux mois.

Antécédents gynécologiques et obstétricaux. — Réglée depuis l'âge de 14 ans, régulièrement chaque 30 jours, pendant 4 à 5 jours, sans douleurs. Quatre grossesses antérieures, deux fausses couches.

Opérée en 1920 pour une grossesse extra-utérine gauche (ovariotomie gauche).

Date des dernières règles : du 26 décembre 1932 au 1^{er} janvier 1933.

EXAMEN DE LA MALADE

Toucher vaginal. — Col normal non ramolli, corps augmenté de volume.

Spéculum. — Col irrégulier, quelques œufs de Naboth, glaires intracervicales.

Diagnostic. — Grossesse probable.

Test. — Nous pratiquons le 13 mars 1933, sur une lapine vierge de 1.830 grammes :

1° Une laparotomie exploratrice qui nous montre des ovaires normaux;

2° Une injection de 10 cc d'urine prélevée à jeun à la consultation;

3° Le 15 mars, une deuxième laparotomie qui nous montre plusieurs follicules hémorragiques sur les deux ovaires.

Nous posons avec certitude le diagnostic de grossesse; celui-ci est confirmé par un examen de la malade deux mois plus tard.

OBSERVATION II

Service de M. le Professeur BINET.

Mme T..., 31 ans, vient à la consultation de gynécologie pour un retard de règles de deux semaines; douleurs vives dans le bas-ventre et pertes blanches.

Antécédents gynécologiques et obstétricaux. — Premières règles à 13 ans, irrégulières.

2 enfants en bonne santé.

EXAMEN

Toucher vaginal. — Col ramolli, utérus augmenté de volume et rétroversé.

Test. — La malade demande à être opérée pour ne plus souffrir. Mais pour s'assurer qu'il ne s'agit pas d'une

grossesse compliquée d'une rétroversion, nous pratiquons la réaction biologique le 24 juin, sur une lapine de 2.650 grammes.

Laparotomie exploratrice. — Les ovaires sont normaux; injection de 10 cc d'urine prélevée le matin à la clinique. 48 heures après l'injection, nous pratiquons une deuxième laparotomie; les ovaires ne sont pas modifiés, les trompes sont congestionnées.

On conclut à l'absence de grossesse, et on décide alors d'intervenir.

Opérateur : Professeur Binet; aide : Rothmann.
Rachianesthésie.

Laparotomie médiane sous-ombilicale. Après ouverture de l'abdomen, on trouve un utérus volumineux.

Les annexes paraissent saines; pas de corps jaunes aux ovaires. On pratique une ligamentopexie à la Doleris, et on referme le ventre en quatre plans de suture, sans drainage.

Douze jours après l'intervention, l'absence de grossesse est confirmée par le retour des règles.

OBSERVATION III

Service de M. le Professeur BINET.

Pour contrôler la positivité de la réaction de Zondek, modifiée par Brouha, nous avons prélevé des urines chez une femme enceinte de 4 mois, et pour laquelle le diagnostic clinique ne faisait pas de doute.

Mme M..., 23 ans, vient nous consulter pour une aménorrhée de 4 mois environ.

Antécédents gynécologiques obstétricaux. — Réglée depuis l'âge de 14 ans, régulièrement, règles douloureuses.

Date des dernières règles : du 6 au 7 août 1932.

Examen. — Col ramolli, utérus augmenté de volume.

Diagnostic. — Grossesse normale de 4 mois environ.

Test. — Lapine de 1.570 grammes. Technique habituelle. A la deuxième laparotomie, les deux ovaires présentent plusieurs follicules hémorragiques.

Il importe de noter que l'urine a été prélevée à la sonde, à la consultation, la malade n'étant pas à jeun, alors que l'urine n'était pas concentrée. Ce résultat positif a été contrôlé par la suite.

OBSERVATION IV

Service de M. le Professeur BINET.

Mme D., 38 ans.

Réglée à 15 ans et demi, régulièrement toutes les quatre semaines.

Sixième grossesse, 3 enfants bien portants; quatrième garçon mort au cours de la période d'expulsion; cinquième gestation, avortement de 3 mois et demi.

Date des dernières règles : du 18 au 21 décembre.

HISTOIRE DE LA GROSSESSE ACTUELLE

Le premier mois de la gestation s'est passé normalement. Ignorant son état, elle éprouve seulement une sensation de fatigue générale. Le 21 janvier, brusquement, elle se met à vomir abondamment; la femme se plaint en même temps de douleurs sourdes dans le bas-ventre. Pendant toute la fin du mois de janvier et dans le courant de février, les vomissements et les douleurs vont plutôt en s'accroissant; de plus, l'état général est médiocre, pertes de forces et amaigrissement considérable (14 kilogr. environ). La femme présente en outre des pertes sanguines peu abondantes, mais continuelles, pendant trois semaines.

Examen. — Etat général profondément altéré, femme très fatiguée, au faciès amaigri, très léger subictère. L'appétit est très diminué, la langue est chargée, un peu sèche; les selles sont irrégulières, les urines peu abondantes (500 grammes par jour), pas d'albumine; pouls à 92.

Examen obstétrical. — On est frappé par la hauteur utérine, qui semble exagérée par rapport à l'âge de la grossesse (14 cm.). L'utérus a une forme irrégulière;

la corne droite remonte jusque près de l'ombilic. On le trouve en moyenne plus mou que normalement, sa consistance est inégale.

Au toucher, col fermé, segment inférieur situé plus bas que normalement, utérus trop volumineux pour l'âge de la grossesse.

Test. — Nous avons pratiqué la réaction sur une lapine de 1.970 grammes, d'après la technique précédemment indiquée et, 48 heures après, par une deuxième laparotomie, nous avons constaté que les ovaires étaient très augmentés de volume, avec une quinzaine de follicules hémorragiques.

Le diagnostic de grossesse s'est vérifié dans la suite par l'examen clinique. Il s'agissait ici d'une grossesse gémellaire.

OBSERVATION V

Service de M. le professeur BINET.

Mme T., 41 ans, vient nous consulter pour des pertes blanches, des douleurs dans le bas-ventre et un arrêt de règles remontant à 25 jours.

Examen. — La paroi abdominale est très épaisse, le corps utérin est augmenté de volume.

Toucher vaginal. — Col de consistance et de position normale, l'ovaire droit est doublé de volume. Le diagnostic étant difficile à préciser, nous avons pratiqué une réaction biologique avec l'urine de cette femme, pour nous assurer de l'absence de grossesse.

Après la laparotomie exploratrice, nous injectons à une lapine vierge de 1.700 grammes, 10 cc d'urine; 48 heures après, la laparotomie de contrôle nous montre des ovaires augmentés de volume et très congestionnés, mais ne présentant pas de follicules hémorragiques. Réaction négative; pas de grossesse en évolution, contrôlée par la suite.

Observations diverses

OBSERVATION VI

Service de M. le professeur HAMANT.

Mme K..., âgée de 28 ans, nous consulte pour des pertes sanguines apparues depuis 16 jours, et un arrêt de règles de 6 semaines.

EXAMEN

Toucher vaginal. — Col en position normale, dans le cul-de-sac postérieur, on sent une masse irrégulière.

Corps utérin augmenté de volume.

Après la laparotomie exploratrice, nous injectons à une lapine de 1.350 grammes, 10 cc d'urine dans la veine marginale de l'oreille. L'animal est sacrifié; le 17 décembre, les ovaires sont normaux, sans follicules hémorragiques.

L'intervention chirurgicale a démontré qu'il s'agissait d'une grossesse extra-utérine rompue depuis plusieurs jours.

OBSERVATION VII

Maternité de Nancy.

Mme R. M..., 29 ans, réglée depuis l'âge de 13 ans, régulièrement pendant trois jours, vient nous consulter pour des pertes sanguines à peu près continuelles depuis le 20 novembre.

Le 1^{er} décembre, la malade ressent dans la fosse iliaque droite une forte douleur qui dure environ 20 minutes, accompagnée d'un malaise. Le 2 décembre, nouvelle crise douloureuse. Le 5 décembre, nouvelle crise; les pertes deviennent plus abondantes.

Dernières règles du 15 au 17 octobre 1932.

Au palper, légère douleur dans la fosse iliaque droite; à la palpation profonde, on ne perçoit aucune masse anormale.

Au toucher, on sent un utérus légèrement reporté à gauche et augmenté de volume, en antéflexion; à droite et en arrière on sent une petite masse mal délimitable et haut située. Il existe de la sensibilité du Douglas.

EXAMEN ULTÉRIEUR

Au toucher, mêmes constatations. L'utérus semble augmenter de volume, ovaire droit perceptible à droite et en arrière.

On décide d'attendre.

Nous pratiquons une réaction biologique sur une lapine de 1.830 grammes, après laparotomie exploratrice, 48 heures après une deuxième laparotomie nous montre les ovaires triplés de volume et semés de follicules hémorragiques.

Réaction positive : grossesse contrôlée par la suite, accouchement normal.

OBSERVATION VIII

Service de M. le professeur HAMANT.

Mme A. M..., 35 ans, entre au service de M. le professeur Hamant, le 13 mars 1933.

Antécédents personnels. — Réglée à 12 ans; les règles sont mal rythmées et durent pendant 5 à 6 jours, s'accompagnant de douleurs et de vomissements.

Mariée à 22 ans, 3 grossesses, 3 fausses couches.

HISTOIRE DE LA MALADIE

La malade a présenté des pertes sanguines continues depuis 6 mois; en même temps, elle a constaté une augmentation de volume de son abdomen.

A cause des antécédents et les pertes sanguines, son médecin hésite entre le diagnostic de grossesse et celui de fibrome, et lui conseille d'entrer à l'hôpital.

EXAMEN

Etat général. — Malade très fatiguée; le ventre est augmenté de volume. A la palpation, on sent une grosse masse remontant jusqu'à l'ombilic.

Au toucher : col ramolli; corps de l'utérus dur et augmenté de volume.

Test. — Nous pratiquons, le 15 mars, la réaction biologique d'après la technique déjà indiquée. Nous vérifions à la 48^e heure l'état des ovaires et nous constatons l'augmentation de volume des deux ovaires et la présence de nombreux follicules hémorragiques des deux côtés. Le diagnostic de grossesse s'est vérifié dans la suite.

OBSERVATION IX

Service de M. le professeur HAMANT.

Mme V. W..., 26 ans.

Réglée à 12 ans. Les règles sont douloureuses, durant 6 à 7 jours, mal rythmées, séparées par deux intervalles d'aménorrhée de 6 à 7 mois.

Pertes blanches étant jeune fille. Mariée à 17 ans, la malade a accouché normalement, en 1927, d'une fille actuellement bien portante, mais a présenté des suites de couches fébriles.

HISTOIRE DE LA MALADIE ACTUELLE

Aussitôt après l'accouchement, la malade a ressenti des douleurs dans le bas-ventre et dans les reins, et a eu des pertes blanches abondantes. Elle est soignée médicalement pour salpingite en Italie; deux ans après, elle entre au service du professeur Michel, puis, cette année, elle vient au service du professeur Hamant, avec les mêmes symptômes. Le traitement médical l'a un peu soulagée, pendant un an, mais d'une façon passagère.

EXAMEN

Etat général : la malade a maigri de 1 kilogr. en deux mois. Perte d'appétit.

Les douleurs, à type de coliques, siègent dans le bas-ventre et surviennent par crises.

Au toucher : le col est difficile à toucher; la mobilisation de l'utérus est douloureuse; il est en anté-version. Nous pratiquons la réaction biologique sur une lapine de 1.800 grammes. La réaction est positive.

La malade a avorté ultérieurement.

OBSERVATION X

Due à l'obligeance de M^{lle} D^r HENNEQUIN.

Mme Sch..., 43 ans.

Premières règles à l'âge de 14 ans; règles régulières indolores de 5 à 6 jours.

Quatre enfants en bonne santé; deux fausses couches. Consulte deux médecins pour un arrêt de règles de 2 mois et des vomissements. Dernières règles du 10 au 14 septembre. Les médecins portent le diagnostic de ménopause.

Un test est pratiqué sur une lapine de 1.290 grammes. 48 heures après l'injection d'urine, laparotomie, les ovaires sont semés de plusieurs follicules hémorragiques. Le diagnostic de la grossesse est confirmé à la suite par un accouchement survenu le 7 juillet.

OBSERVATION XI

Due à l'obligeance de M^{lle} D^r HENNEQUIN.

Mme X..., 24 ans.

Réglée depuis l'âge de 14 ans, régulièrement chaque mois.

Après une grande émotion, cette femme présente un arrêt de règles remontant à deux mois; la femme ne se croit pas enceinte.

Nous pratiquons la réaction sur une lapine de 1.360 grammes; 48 heures après l'injection de 10 cc d'urine, la laparotomie montre des ovaires très augmentés de volume, congestionnés et présentant tous deux de nombreux follicules hémorragiques.

Le diagnostic de grossesse s'est vérifié par l'avortement qui s'est produit deux jours après.

Nous résumons dans le tableau ci-contre nos observations et les résultats des réactions que nous avons pratiquées.

OBSERVATIONS	DIAGNOSTIC	RÉSULTATS	VÉRIFICATION
I	Grossesse probable.	Positif.	Vérifié par un examen clinique 2 mois après.
II	Rétroversion et grossesse possible.	Négatif.	Vérifié par l'opération.
III	Grossesse normale.	Positif.	Vérifié par l'examen clinique.
IV	Grossesse gémellaire.	Très positif.	»
V	Arrêt de règles remontant à 25 jours.	Négatif.	Vérifié par examen clinique.
VI	Grossesse extra-utérine rompue depuis 15 jours.	Négatif.	Vérifié par l'opération.
VII	Arrêt des règles et pertes sanguines.	Positif.	Confirmé par l'accouchement normal.
VIII	Fibrome.	Positif.	Avortement ultérieur.
IX	Salpingite.	Positif.	Avortement ultérieur.
X	Ménopause.	Positif.	Par l'accouchement
XI	Aménorrhée émotive où grossesse.	Positif.	Par l'avortement ultérieur.

D'après le tableau ci-dessus, nous voyons que nous avons obtenu avec la méthode Friedmann, A. Brouha, 100 p. 100 de bons résultats.

CHAPITRE V

LES APPLICATIONS PRATIQUES DU DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE LA GROSSESSE

En Obstétrique.

D'après les classiques, il ne faut jamais se hâter d'affirmer ou de nier l'existence d'une grossesse; celle-ci ne peut être rigoureusement affirmée qu'autant que tous les signes qui composent son tableau clinique sont présents. Les difficultés de ce diagnostic ne se montrent que si certains de ces signes manquent ou sont défigurés; par exemple, chez une femme qui a des pertes de sang pouvant donner l'illusion de règles ou en cas de tumeur de l'abdomen.

La radiographie est quelquefois utilisée en vue du diagnostic de la grossesse, mais les images des parties fœtales ne sont jamais nettes avant trois mois et demi.

On conçoit l'intérêt d'une méthode qui, en quelques heures, donnerait une réponse précise.

Certaines femmes atteintes d'anémie, de chlorose, de tuberculose sont fréquemment aménorrhéiques. Il existe très souvent, chez elles, des symptômes diges-

tifs et nerveux qui peuvent être attribués à des troubles sympathiques de la grossesse.

La réaction peut rendre de grands services dans le cas d'insuffisance ovarienne pendant la période d'allaitement ou à l'époque de la ménopause chez les femmes qui ne sont plus réglées et qui, constatant une augmentation de volume de leurs seins, peuvent se croire enceintes, surtout dès qu'elles désirent vivement une maternité.

Inversement, lorsque des femmes viennent consulter, se plaignant de pertes sanguines, il ne faut pas se hâter de rejeter le diagnostic de grossesse.

Ces pertes peuvent être dues à une endo-métrite gravidique.

Enfin, il faut se méfier de certaines femmes qui, se sachant enceintes, affirment qu'elles ne le sont pas, et trompent le médecin dans l'espoir que celui-ci introduira un instrument (hystéromètre ou curette) dans la cavité utérine.

Il sera toujours possible, sous prétexte d'un examen chimique, de recueillir de l'urine avec laquelle on pourra pratiquer la réaction biologique pour diagnostiquer la grossesse. Signalons encore la grossesse nerveuse, et nous comprendrons jusqu'à quel point l'obstétrique peut bénéficier de la mise en pratique d'une réaction biologique sûre et rapide.

En Gynécologie.

Le diagnostic entre grossesse et fibrome à symptomatologie anormale est parfois très difficile.

La réaction biologique sera parfois utile pour démontrer l'existence d'une grossesse compliquant un fibrome.

L'épreuve servira à différencier une grossesse au début d'une métrite parenchymateuse, dans laquelle la congestion du col, l'augmentation de volume du corps peuvent prêter à confusion.

Dans les cas de môle et de dégénérescence chorio-épithéliomateuse, la réaction positive a une valeur de pronostic.

En médecine générale et en thérapeutique. — Il est très important de pouvoir affirmer qu'une grossesse vient compliquer une tuberculose.

Il en est de même pour la syphilis; on n'attendra pas plus longtemps pour commencer un traitement spécifique énergique pour donner au produit de conception le maximum de chance pour résister à l'infection.

En Médecine légale.

En médecine légale et en droit civil, l'emploi pratique et rapide d'une méthode biologique établissant d'une façon irréfutable l'existence d'une grossesse, même quelques jours après la conception, sera de la plus grande importance.

Dans les cas de viol, pour établir si le viol a eu une suite, la réaction peut être pratiquée.

Dans le cas d'inculpation d'avortement ou d'infanticide, si la réaction est négative dans les quelques jours qui suivent le crime présumé, l'accusation sera abandonnée.

En matière purement criminelle, des circonstances atténuantes seront accordées à des criminelles, quel que soit le degré du crime, s'il est reconnu que la femme est enceinte (kleptomanes, etc).

Egalement en cas de demande de mise en liberté provisoire, la grossesse étant invoquée comme base de ces demandes.

La réaction pourra être utilisée aussi en droit civil.

1° Dans toutes les affaires de légitimité de naissance, de désaveu de paternité, de supposition de part. Dans toutes les affaires où la grossesse réelle ou feinte peut troubler l'ordre successoral naturel, ou établi de par la volonté du défunt.

2° Dans les cas de divorce où l'état de grossesse incite — ce qui est naturel — la femme à demander une pension alimentaire plus élevée.

3° En matière civile, dans les affaires d'accidents de travail, ou causés par les véhicules, les tiers, les coups et les blessures; toutes les fois que la victime se dira enceinte, la vérification de cet état devra être effectuée, le quantum de dommage à accorder étant en proportion de l'état de grossesse ou de non grossesse.

CONCLUSIONS

Parmi les tests hormonaux, c'est à la réaction de Zondeck, modifiée par Friedmann et Adèle Brouha, qu'il faut s'adresser à l'heure actuelle pour le diagnostic biologique de la grossesse.

Elle réalise les conditions nécessaires pour établir un procédé commode du diagnostic biologique de la grossesse.

1° *Précocité*. — Elle permet de déceler la grossesse quelques jours après la fécondation.

2° *Spécificité*. — C'est une réaction spécifique de l'existence de villosités choriales vivantes en contact avec la circulation (gravidité, môle ou tumeur chorio-épithéliale).

3° *Constance*. — Elle est constante; positive pendant toute la durée de la grossesse, elle devient négative dans les jours qui suivent l'accouchement, l'avortement ou la mort fœtale.

4° C'est la méthode biologique la plus rapide, puisqu'elle donne un résultat en quarante-huit heures.

5° C'est une méthode à employer dans les cas urgents, car elle peut fournir une réponse en 48 heures, avec le maximum de sécurité; nos résultats se sont montrés exacts dans 100 p. 100 des cas.

On peut considérer le problème du diagnostic précoce de la grossesse comme résolu, puisqu'on peut en toute certitude affirmer ou rejeter (le dixième jour) le diagnostic de grossesse.

VU :

Nancy, le 5 mai 1934.

Le Président de Thèse,

M. LAMBERT.

VU ET APPROUVÉ :

Nancy, le 5 mai 1934.

Le Doyen,

L. SPILLMANN.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Nancy, le 7 mai 1934.

Le Recteur de l'Académie,

L. BRUNTZ,

Président du Conseil de l'Université.

BIBLIOGRAPHIE

- ACHALME. — *C. R. Soc. Biol.*, mars 1911, et *Annales de l'Institut Pasteur*, octobre 1921.
- AMMON. — Indikation, Technik und Ergebnisse der Schwangerschaftsreaktion, nach Aschheim und Zondek. *Zentralbl. f. Gyn.*, t. LV, n° 12, 21 mars 1931.
- ARON et KLEIN. — Sur la présence, dans l'urine humaine, d'une substance douée de la même action sur la thyroïde que l'extrait pur hypophysaire, et sur l'interprétation de la réaction du diagnostic de la grossesse. *C. R. Soc. de Biologie*, 1930, t. CIII, p. 702.
- ASCHHEIM. — Die Schwangerschaftsdiagnose aus dem Harn. Berlin, 1930.
- ASCHHEIM und ZONDEK. — Schwangerschaftsdiagnose aus dem Harn. *Klin. Wochenschrift*, 1927, 1-8-8.
- Schwangerschaftsdiagnose aus dem Harn. *Klin. Woch.*, t. I, 1928, p. 8-9.
- AUSCHUER. — La réaction d'Abderhalden dans la grossesse. *Berl. Klinische Woch.*, 1913, p. 1243.
- BAR. — Les anticorps placentaires dans le sang de la femme gravide. *Arch. Mens. d'Obst. et de Gyn.*, mars 1912, p. 26.
- BAR et ECALLE. — De l'utilisation, pour le diagnostic de la grossesse, des récentes découvertes biologiques. *C. R. Arch. Mens. d'Obst. et de Gyn.*, juillet 1919, p. 372.
- BAUER (A.) et BORRIEN (H.). — Sur le diagnostic de la grossesse par la recherche d'une hormone hypophysaire dans l'urine. *Revue Pratique de Biologie appliquée à la clinique et à la thérapeutique*, février 1930, n° 2, p. 33.

- BAUER (A.) et BORRIEN (H.). — Remarques sur l'éventualité de réactions anormales dans le diagnostic biologique de la grossesse par injection d'urine à la souris mâle. *Revue Pratique de Biologie appliquée*, n° 3, mars 1931, p. 63-73.
- BECKER (M.-R.). — Unsere bisherigen Erfahrungen mit der Aschheim Zondek Reaktion (*Therap. de Gegenw.* 71 : 353-357, Aug. 1930).
- BESSEMANS, NELIS et HACQUAERT. — Le séro-diagnostic de la grossesse par la réaction de Luttge von Mertz. *C. R. Soc. de Biol.*, 1930, t. CIII, p. 517.
- BINET. — La Gynécologie indispensable, 1 vol., juin 1933. (*Expansion scientifique française*, 1934, p. 185 et suiv.).
- La vie sexuelle de la femme (1 vol. *Expansion scientifique française*, 1932, page 48).
- Les tendances actuelles de l'endocrinothérapie en gynécologie
- BOETERS. — Prolanversuche an jungen männlichen Ratten. *Deuts. Med. Woch.*, LVI, 1802-1805, 15 août 1930.
- BOTSCHKAREFF. — Ueber das Hormone des Hypophysen Vorderlappen. *Klin. Wochenschrift.*, 37, p. 1718.
- BOUC. — Diagnostic biologique par les tests animaux. Thèse Bordeaux, avril 1931, n° 90.
- Diagnostic biologique à l'aide des tests animaux. *Rev. Franç. de Gyn. et d'Obst.*, septembre 1931, p. 505-514.
- BOURG. — Les modifications histologiques du tractus génital du rat impubère à la suite d'injections prolongées d'urine de femme enceinte. *Soc. Belge de Biol.*, séance du 27 septembre 1930.
- La valeur du diagnostic biologique de la grossesse par la méthode d'Aschheim-Zondek et ses indications cliniques. *Bruxelles Médical*, novembre 1930, p. 87.
- Etude comparée des injections prolongées d'urine de femme enceinte chez le rat mâle impubère irradié et non irradié. *Soc. Belge de Biol.*, séance de décembre 1930. *C. R. Soc. Belge de Biol.*, 1931, t. CVI, p. 44 et p. 926-928.
- A propos de 50 cas de réaction d'Aschheim Zondek appliquée au rat mâle et femelle. *Le Scalpel*, 14 novembre 1931, tome LXXXIV, n° 6, p. 1421.

BOURG. — Les modifications comparées de l'ovaire dans la réaction de Zondek chez la souris et le rat impubères. *C. R. Soc. de Biol.*, 1930, CIII, p. 916.

— Les lipides de l'épithélium utérin et la triade œstrale dans la réaction de Zondek chez la souris et le mâle impubères. *C. R. Soc. de Biol.*, 1930, CIII, p. 918.

— Procédé nouveau de diagnostic de la grossesse. *Soc. clin. des Hôpit. de Bruxelles*, 10 octobre 1931.

— Archives internationales de Médecine expérimentale, 1931.

— Un procédé nouveau d'application de la réaction d'Aschheim-Zondek. Etude biologique et clinique. *Revue Française de Gyn. et d'Obst.*, t. XXVI, n° 2, février 1931.

— La valeur du diagnostic biologique de la grossesse par la méthode d'Aschheim-Zondek et ses indications cliniques. *Soc. Belge de Gyn. et d'Obst.*, séance du 4 novembre 1930.

BRINDEAU. — A propos du diagnostic de la grossesse au début à l'aide des urines de femmes enceintes. *Bull. Soc. d'Obst. et de Gyn.*, 1930, p. 48.

BRINDEAU et HINGLAIS. — De l'emploi de la lapine pour le diagnostic biologique de la grossesse. *Gyn. et Obst.*, 1931, t. II, p. 659-663. VII^e Congrès de l'Association des Gynécologues et Obstétriciens de langue française, Bordeaux, 1, 2, 3 octobre 1931.

BRINDEAU, HINGLAIS (H.) et HINGLAIS (M.). — Contribution à l'étude de l'emploi de la lapine dans le diagnostic biologique de la grossesse. *Gyn. et Obst.*, 1932, t. I, p. 177-190.

BRODIN (P.). — Le diagnostic précoce de la grossesse par l'injection d'urine de la femme enceinte à la souris mâle. *Année Médicale de Caen et de Basse-Normandie*, septembre 1930, p. 19.

BROUHA (A.). — Le test de la lapine dans le diagnostic hormonal de la grossesse. *Soc. Belge de Gyn. et d'Obst.*, séance du 5 décembre 1931.

BROUHA (A.). — A propos du test hormonal de la grossesse. *C. R. Soc. de Biol.*, t. 106, p. 6, 10 janvier 1931.

- Utilisation de la lapine pour le diagnostic biologique de la grossesse. *Gyn. et Obst.*, 1931, n° 2, p. 655-659.
- Origine de l'hémorragie dans le follicule hémorragique provoqué chez la jeune lapine. *C. R. Soc. de Biol.*, n° 1, 1932, p. 63.
- Nouveau procédé de diagnostic biologique de la grossesse. *Paris Médical*, 1931, t. I, p. 496.

BROUHA (L.). — La fonction sexuelle de l'hypophyse. Liège, 1930.

- Rapport entre l'hypophyse et les organes génitaux de la femme. *Gyn. et Obst.*, t. XX, n° 2, août 1929, p. 129.
- Hormones antéhypophysaires et ovariennes. Leçon du jeudi soir à la clinique Tarnier, 1929, p. 93-114.
- L'ovaire et les modifications de l'hypophyse au cours de la grossesse. *Gyn. et Obst.*, 1931, n° 2, p. 653-655.

BROUHA et HINGLAIS. — Le diagnostic de la grossesse par la réaction de Brouha-Hinglais-Simonnet. *Gyn. et Obst.*, 1931, n° 2, p. 42-56.

BROUHA, HINGLAIS et SIMONNET. — A propos d'un nouveau test hormonal de la grossesse. *C. R. Soc. Biol.*, avril 1928, t. IC, p. 1384.

- Diagnostic biologique de la grossesse. *Paris Médical*, p. 221, 8 mars 1930.

BROUHA (L.) et SIMONNET. — Nouvelles recherches concernant l'action de l'urine de femme enceinte sur le tractus génital mâle. *C. R. Soc. de Biol.*, 1930, t. CIII, p. 558.

- Nouvelles recherches concernant l'action de l'urine de femme enceinte sur le tractus génital femelle. *C. R. Soc. de Biol.*, 1930, t. III, p. 561.
- Comparaison de l'action de l'urine de femme enceinte sur le tractus génital mâle et le tractus génital femelle. *C. R. Soc. de Biol.*, 1930, t. CIII, p. 661.
- Action de l'urine de femme gravide sur le tractus génital mâle. *C. R. Soc. de Biol.*, 1929, t. CI, p. 368.

- BROUHA (L.) et SIMONNET. — Déterminisme expérimental de la mobilisation de la symphyse pubienne chez le cobaye. *C. R. Soc. de Biol.*, 1928, t. 99, p. 1769.
- Le rôle endocrinien du lobe antérieur de l'hypophyse. *Liège Médical*, 28 octobre 1928.
- Le système hypophyso-génital. Régulation endocrinienne des glandes génitales. *Académie de Médecine*, mars 1931.
- *C. R. Soc. de Biol.*, 1929, t. CXXXIV, p. 1446.
- BRUE. — Die Zondek-Aschheimmische Schwangerschaftsreaktion. *Deut. Med. Woch.*, t. LV, n° 17, 26 avril 1929.
- BULLIARD. — La réaction d'Aschheim-Zondek dans le cas d'œuf mort. *Soc. d'Obst. et Gyn. de Paris*, séance du 4 janvier 1932.
- BULLIARD et CICERO (M.). — Le diagnostic biologique de la grossesse. *Médecine Internationale illustrée*, novembre 1932.
- BULLIARD et DOUAY. — Mise en évidence des hormones ovariennes dans la métrite déciduiforme. *Soc. d'Obst. et de Gyn.*, 1^{er} février 1932.
- CALMETTE. — Sur l'action hémolytique du venin de cobra. *Acad. Sciences*, 1902, t. CILIV, p. 1446.
- CANDELA. — L'épreuve d'Aschheim-Zondek avec le liquide céphalo-rachidien. 30^e Congrès de la Soc. Italienne d'Obst. et de Gyn., Rome, 18 décembre 1930.
- CARANIA. — Réaction d'Abderhalden dans les premiers mois de la vie. *Pediatrics*, décembre 1918.
- CASABONA. — Recherche de l'hormone hypophysaire antérieure par l'enzymoréaction pour le diagnostic précoce de la grossesse. *Annali dell' istituto Maragliano*, 3^e série, t. I, n° 2, mars 1931.
- CHAMPY. — La pluralité des hormones sexuelles et la notion d'une hormone ambo-sexuelle. *Bull. de l'Académie de Médec.*, t. CV, 1932, p. 631-636.
- CHATILLON. — Sur les extraits hypophysaires. *Revue Française de Gyn. et d'Obst.*, n° 9, septembre 1929.

- CHEVASSU. — Réaction de grossesse positive chez un homme porteur d'un embryome du testicule avec foyers placentaires. *Bull. et Mém. Société Chirurg.*, Paris, 1931.
- CHIRIÉ et BEAUVY. — Recherche d'un anticorps placentaire dans le sang maternel et dans le sang fœtal. *C. R. Soc. Biol.*, 1907, p. 413.
- COURRIER. — Les hormones sexuelles femelles. *Soc. de Biol.*, 25 mai 1931, p. 1367.
- CZYŻAK. — Rozpoznawanie wczesnej ciąży zapomoca wyazykwania hormonow przysadki mozkowej. *Gynekologia Polska*, 1931, t. X, n° 1, p. 98.
- DAUNAY et ECALLE. — *Soc. de Biol.*, 1913, p. 1190.
- DERANKOWA. — Die Bestimmung der Frühschwangerschaft mittels des Ninhydrin-Probe im Urine nach Dienst. *Monat. f. Geb. und Gyn.*, t. LXXXVI, sept. 1930, n° 1-2.
- DURUPT et LAGARDE. — La technique interférométrique. *Ann. de Méd.*, avril 1932, p. 456-477.
- ECALLE. — De quelques propriétés biologiques du sérum chez la femme enceinte. Leur application au diagnostic de la grossesse. Thèse Paris, 1917.
- EHRHARDT. — Eine artifizielle Schwangerschaftsreaktion (A. Z. R.), bei der nichtsschwangeren Frau. *Deutsche Med. Woch.*, t. LVI, n° 37, 12 sept. 1930.
- Blasenmole und Schwangerschaftsreaktion (A. Z. R.). *Mediz. Klin.*, t. XXVII, n° 12, 20 mars 1931.
- EIGER (M.), GROSSMANN (F.) et KLEMEZYNSKI (E.). — L'examen interférométrique du sang dans le diagnostic de la grossesse et du cancer (Méthode d'Abderhalden). *Bull. Méd. Paris*, nov. 1927, p. 1279-1281.
- ENGLE. — Ovarian responses differences between treatment with urine from pregnant women and by freshly implanted anterior lobe. *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 27 juillet 1929.
- FELS. — Ueber die Bildungstatten des weiblichen sexualhormons und des sog. Hypophysenvorderlappenhormons. *Zentralb. f. Gyn.*, t. LIV, n° 35, 30 août 1930, p. 2191.

- FIEUX et MAURIAC. — Contribution à l'étude du diagnostic biologique de la grossesse. *Gaz. hebd. de la Soc. Méd. de Bordeaux*, 1919, XL, p. 326-329.
- La méthode de la déviation du complément appliquée au diagnostic de la grossesse. Rapport au I^{er} Congrès de l'Assoc. des Gyn. et Obst. de langue française, Bruxelles, 1919.
- De la possibilité d'une toxémie villouse et d'un séro-diagnostic de la grossesse dans les premiers mois de la gestation, *Annales de Gyn. et d'Obst.*, mai 1912, p. 257.
- FINKLER (R.-S.). — Successful test for pregnancy; Aschheim-Zondek reaction. *M. Homans J.*, 37, 153-157, juin 1930.
- FRIEDMAN. — *Amer. Journ. of Physiol.*, 1929, t. XC, p. 617.
- HELGA GERBER. — Thèse médecine Paris, 1933. La réaction d'Aschheim-Zondek. Son importance pour l'endocrinologie et le diagnostic de tumeurs.
- GERNEZ (L.). — Thèse Lille, 1933. Diagnostic biologique de la grossesse.
- GERRITZEN. — Ein Fall von Metastatischen chorion epitheliom durch die Aschheim-Zondek'sche Reaktion diagnostiziert. *Zentralb. f. Gyn.*, t. LV, n° 9, 28 février 1931.
- GINGLINGER. — Diagnostic précoce d'un chorio-épithéliome par la réaction d'Aschheim-Zondek. *Bull. Soc. d'Obst. et Gyn.*, 1931, p. 99.
- GOSTIMIROVIC. — Schwangerschaftsreaktion bei der juvenilen männlichen Maus durch Nachweis des Hypophysenvorderlappengeschlechtshormons im Harn. *München. Med. Woch.*, t. LXXVIII, n° 11, 13 mars 1931.
- GOTTSCHALK. — La réaction d'Abderhalden dans la grossesse. *Berl. Klin. Woch.*, 1913, p. 1151.
- GRAGERT-ZANDER. — Ueber theoretische Voraussetzung und klinische Brauchbarkeit der Schwangerschaftsreaktion nach Dienst. *Zentralblatt f. Gyn.*, t. LIV, n° 1, 4 janvier 1930.
- GRELLETY-BOSVIEL (P.) et LE PELLETIER (Mme). — Intérêt médico-légal des nouvelles méthodes de diagnostic précoce de la grossesse.

- HINGLAIS. — Physiologie des ovaires et état actuel de la question des hormones ovariennes. Leçon du jeudi soir à la Clinique Tarnier, 1929, p. 58-79.
- Le diagnostic biologique de la grossesse. Leçon du jeudi soir à la Clinique Tarnier, 1930, p. 218-243. *Journal médical français*, janvier 1931, p. 16.
 - Le diagnostic biologique de la grossesse. *L'Hôpital*, 1930, p. 502.
 - Le diagnostic biologique de la grossesse (Réaction d'Aschheim-Zondek, réaction de Brouha, Hinglais, Simonnet). *Bulletin des Sciences pharmacologiques*, tome XXXVIII, 33^e année, n° 11, novembre 1931.
- HINGLAIS (H.), HINGLAIS (M.) et BROUHA (L.). — Sur une méthode nouvelle permettant le titrage biologique des principes sexuels du lobe antérieur de l'hypophyse. *Gyn. et Obst.*, 1931, n° 2, p. 663-671.
- HOFBAUER. — La glycosurie alimentaire au point de vue du diagnostic de la grossesse. *Zentralb. f. Gyn.*, 4 mars 1922, p. 348.
- HOUEL, POUGET et MILOCHEVITCH. — Le diagnostic de la grossesse par l'épreuve de la glycosurie phloridzique. *Bull. de la Soc. d'Obst. et de Gyn.*, 1922, n° 6, p. 435.
- KAMMITZER et JOSEPH. — Zur biologischen diagnose der Schwangerschaft, Medizinische Klinik, 27 mars 1922. *Die Therapie den Gegenwart*, t. LXII, fasc. 9, sept. 1921.
- KLEIN et ARON. — Les hormones préhypophysaires de l'urine chez la femme enceinte. *Strasbourg Médical*, n° 8, 15 mars 1931.
- KOSTITCH et MIJANITCH. — Notre expérience de la réaction de Zondek-Aschheim. Srpski Arjiv za celokupno Lekarstvo, n° 11, nov. 1931, t. XXXIII.
- KRAUL et RIPPPEL. — Erfahrungen mit der Zondek Aschheim'schen Schwangerschaftsprobe. *Zentralb. f. Gyn.*, tome LXXXI, n° 1, 1929.
- KREIS. — Le diagnostic précoce ou différentiel de la grossesse par le test souris. *Bull. Soc. Obst. et Gyn.*, 1930, p. 147.

- LAFFONT, HOUEL et CHIAPPONI. — Sur le diagnostic précoce de la grossesse. Méthode de Zondek et Aschheim appliquée à des souris adultes. *Soc. d'Obst. et de Gyn. d'Alger*, séance du 13 avril 1929.
- Diagnostic biologique de la grossesse et salpingo-ovaire kystique. *Bull. d'Obst. et de Gyn.*, 1930, p. 192-194.
- LAMBERT et DELEZENNE. — Congrès de Physiologie, 1920.
- LAROCHE et SIMONNET. — Etude physiologique et chimique d'une hormone antéhypophysaire. *Presse Médicale*, n° 36, 4 mai 1932, p. 710.
- LAURENT. — Réaction des vésicules séminales et du testicule (souris blanche) après injection d'urine de femme gravide et d'urine d'homme. *C. R. Soc. de Biol.*, 1930, tome CIV, p. 114.
- LAURIÉ. — La réaction d'Abderhalden dans la grossesse. *Rousski Vratch.*, 1913, p. 697.
- LEMAIRE. — Recherches cliniques et expérimentales sur les accidents séro-toxiques. Thèse Paris, 1906-1907. Stenheil, édit.
- LÉON. — Quelques essais sur la réaction de MANOÏLOFF. *Gyn. et Obst.*, 1932, n° 4, t. XXV, p. 285-299.
- LETULLE. — Le diagnostic précoce de la grossesse par l'examen biologique de l'urine. *Presse Médicale*, n° 46, 8 juin 1932, p. 915.
- LÉVY-SOLAL, DALSACE (Jean) et JALLEY (J.). — Diagnostic de la grossesse par injection d'urine à la lapine. *Annales de Thérapie biologique*, 15 avril 1933.
- MAHON (R.). — Le diagnostic biologique de la grossesse dans la pratique médicale. *Journ. de Médec. de Bordeaux*, n° 8, 20 mars 1932.
- MANOÏLOFF. — Diagnostics sur le sérum au moyen de réactifs chimiques. *C. R. Soc. de Biol.*, 1931, t. CVII, p. 913.
- MARKIS. — La réaction d'Abderhalden dans la grossesse et le carcinome. *Berl. Klin. Woch.*, 1913, p. 776.
- MARTINS. — Sur l'utilisation de la lapine comme test des hormones hypophysaires et gravidiques. *C. R. Soc. de Biol.*, 1931, t. CVII, p. 180, 25 février.

- MAUMANN. — La réaction d'Abderhalden dans la grossesse. *Deutsch. Med. Woch.*, 23 oct. 1913.
- MAY et LAPORTE. — Les recherches récentes sur les sécrétions hypophysaires. *Revue critique de Pathol. et de Thérap.*, n° 5, juin 1930, p. 106.
- MICHAELIS et LAFERMACK. — Séro-diagnostic de la grossesse par la réaction d'Abderhalden. *Deutsch. Med. Woch.*, 12 février 1914.
- MORHARDT. — Les hormones préhypophysaires et la physiologie génitale. *Gyn. et Obst.*, sept. 1930, n° 1, p. 235-247.
- Les hormones préhypophysaires et la pathologie génitale. *Gyn. et Obst.*, 1931, n° 1, p. 65-79.
- MOSCHKOW. — Manoïloff'sche reaktion zur Bestimmung der Schwangerschaft nach dem Blut Serum. *Gyn. et Obst.*, 1932, p. 143.
- Réaction de Manoïloff. *Gyn. et Obst.*, 1932, p. 148.
- NERSON. — La réaction de Manoïloff pour le diagnostic de la grossesse. *Bull. Soc. Obst. et Gyn.*, 1931, p. 105-107.
- OPPENOT. — Contribution à l'étude de la réaction d'Abderhalden. La méthode interférométrique de Hirsch. Thèse Paris, 1930.
- ORBAN et WATRIN. — Contribution à l'étude des propriétés de l'urine de femme gravide. *C. R. Soc. de Biol.*, 1929, t. C, p. 435.
- PAILLAS. — La sécrétion interne de l'hypophyse. *Gazette des Hôpitaux*, 1932, n° 31-33.
- PERALTA, RAMOS et ROTH. — L'hormone du lobe antérieur de l'hypophyse dans le diagnostic de la grossesse. *Revue Sud-Américaine de Médecine et Chirurgie*, janvier 1930.
- PHILIPP. — Hypophysenvorderlappen und Plazenta. *Zentralb. f. Gyn.*, t. LIV, n° 8, 22 février 1930.
- PIÉCHAUD, SERVANTIE et BOUC. — Le diagnostic biologique de la grossesse par les tests animaux. *Journal de Médecine de Bordeaux*, n° 8, 20 mars 1931, p. 227.

- PROBSTNER. — Zur Frage der Innersekretorischen Tätigkeit der Plazenta. *Endokrinologie*, t. VIII, n° 3, mars 1931.
- PROUST. — Sur le placentome du testicule. *Bull. et Mémoire Soc. de Chirurgie*, 26 décembre 1931, tome LVII, n° 34, p. 1650.
- PROUST et LEJEUNE. — Utilité pratique, en chirurgie, du diagnostic biologique de la grossesse. *Gyn. et Obst.*, t. XXIV, 1931, p. 681-688.
- RIVOIRE. — Hormones génitales et menstruation. *Presse Médicale*, 22 avril 1931, n° 32.
- Hormones génitales et grossesse. *Presse Médicale*, 29 avril 1931, n° 34.
- Hormones génitales et lactation. *Presse Médicale*, 2 mars 1932, n° 18, p. 335.
- ROSENTHAL. — La réaction d'Abderhalden dans la grossesse. *Berl. Klin. Woch.*, 1933, p. 1149.
- ROUME (A.). — Le diagnostic biologique de la grossesse. *La Gynécologie*, novembre 1932.
- SCHAPER. — Recherches sur la réaction biologique de la grossesse de Zondek chez la jument. *Klin. Woch.*, n° 41, 10 oct. 1931, p. 1905.
- SCHLIRF. — Sur l'hormone génitale et la réaction d'Aschheim-Zondek pour le diagnostic précoce de la grossesse. *Münch. Med. Woch.*, n° 6, 5 février 1932.
- SCHREIBER et STAMM. — La réaction d'Aschheim-Zondek en pratique; sa valeur clinique; technique. *Soc. Méd. de Colmar et du Haut-Rhin*, séance du 19 déc. 1931.
- SERVANTIE. — Diagnostic de la grossesse par injection intra-veineuse d'urine de femmes enceintes chez la lapine. *Soc. de Biol. de Bordeaux*, séance du 17 février 1932.
- Le diagnostic rapide et précis de la grossesse par le test hormonal lapine. *Journal de Médecine de Bordeaux*, 20 mars 1932, n° 8.
- SOREL. — Diagnostic de la grossesse en médecine légale. *La Médecine Pratique*, 20 novembre 1930, n° 9, p. 225-228.

- STÉVENIN. — Le pouvoir antitrytique du sérum sanguin. Paris, 1911.
- STEWART. — La réaction de Zondek-Aschheim. *The Lancet*, 20 juin 1931, p. 1347.
- STEPOWSKI-BROMISTAW. — Odczyn Manoilowa w poloznictwie. *Gyneckologia Polska*, t. X, fasc. 10-12, 1931.
- STRICKER. — Sur le diagnostic précoce de la grossesse par l'examen urinaire. *Münch. Med. Woch.*, n° 6, 5 février 1932.
- SUZOR (R.). — Le diagnostic biologique de la grossesse. *Bulletin Médical*, 45^e année, n° 11, samedi 14 mars 1931, p. 173.
- VOGT. — Ueber die Schwangerschaftsdiagnose aus dem Harn durch den Nachweis des Hypophysenvorderlappenhormons. *Med. Klin.*, t. XXV, n° 45, 8 novembre 1929.
- WAGNER. — Die diagnostische Bedeutung der Schwangerschaftsreaktion nach Aschheim-Zondek. *Deutsch. Med. Woch.*, t. LV, n° 51, 20 décembre 1929.
- WAHL. — Erfahrungen met der Schwangerschaftsprobe nach Aschheim-Zondek. *Zent. f. Gyn.*, t. LIV, n° 21, 24 mai 1930.
- WATRIN et BRABANT. — L'interprétation biologique de la réaction de Zondek. *C. R. Soc. de Biol.*, 1931, 23 mai, p. 1418.
- WERMBTER et SCHULZE. — Untersuchungen über die Schwangerschaftsdiagnose aus dem Harn nach Zondek und Alscheim. *Klin. Woch.*, t. VIII, n° 21, 21 mai 1929.
- WLADIKA. — Die Aschheim-Zondek'sche Schwangerschaftsreaktion bei pathologischen Schwangerschaft (graviditas extrauterina und Blasenmole). *Zent. f. Gyn.*, t. LV, n° 3, 17 janvier 1931.
- ZONDEK. — Über die hormone des Hypophysenvorderlappens. *Klin. Woch.*, 1930, n° 6, p. 245-248.
- Hormonale Schwangerschaftsreaktion aus dem Harn bei Mensch und Tier. *Klin. Woch.*, n° 49, 6 déc. 1930.

ZONDEK. — Réaction hormonale de la grossesse dans l'urine humaine et animale. *Klin. Woch.*, 48, 29 novembre 1930, p. 2285.

— *Klin. Woch.*, 1930, t. IX, p. 964.

— Tumeur maligne du testicule et hormone préhypophysaire. *Klin. Woch.*, t. II, n° 7, 13 février 1932.

ZONDEK et ASCHHEIM. — L'hormone de l'antéhypophyse. *Klin. Woch.*, 29 avril 1928.

— L'hormone ovarienne et la croissance des organes sexuels. *Klin. Woch.*, Berlin, 10 novemb. 1926, p. 2199.

TABLE DES MATIERES

	Pages
AVANT-PROPOS	v
INTRODUCTION	1
 CHAPITRE PREMIER — <i>Historique</i>	 3
Réaction du venin de Cobra	4
Le pouvoir anti-tryptique	6
Déviation du complément	6
Epreuve de Fahraeus	7
Epreuve de Glycosurie phloridzinique.	8
Réaction d'Abderhalden.	9
Epreuve de l'hypercholestérinémie	10
Epreuves pupillaires	11
Réaction fermentative de la grossesse.	13
 CHAPITRE II. — <i>Considérations sur les hormones génitales.</i>	 14
L'Ovaire.	14
L'Utérus.	15
Les Hormones génitales.	15
Hormones ovariennes	16
 CHAPITRE III. — <i>Les Tests endocriniens</i>	 21
Réaction d'Ascheim Zondek	21
Technique	22
Enquête sur les résultats obtenus avec la réaction de Ascheim-Zoudek.	25
Réaction de Brouha, Hinglais et Simonnet	26
Réaction de Probstner et de Bourg.	27
Réaction de Friedmann-A. Brouha	29

	Pages
CHAPITRE IV. — <i>Recherches personnelles</i>	32
Technique de la réaction	33
Choix de l'animal.	33
L'Urine	34
Pratique de la réaction	34
Observations de la Clinique gynécologique	36
Observations diverses.	41
CHAPITRE V. — <i>Les Applications pratiques du Diagnostic biologique de la Grossesse</i>	46
En Obstétrique.	46
En Gynécologie	47
En Médecine légale	48
CONCLUSIONS	50
BIBLIOGRAPHIE.	53

